

Figure A. Insulin secretion in Control group

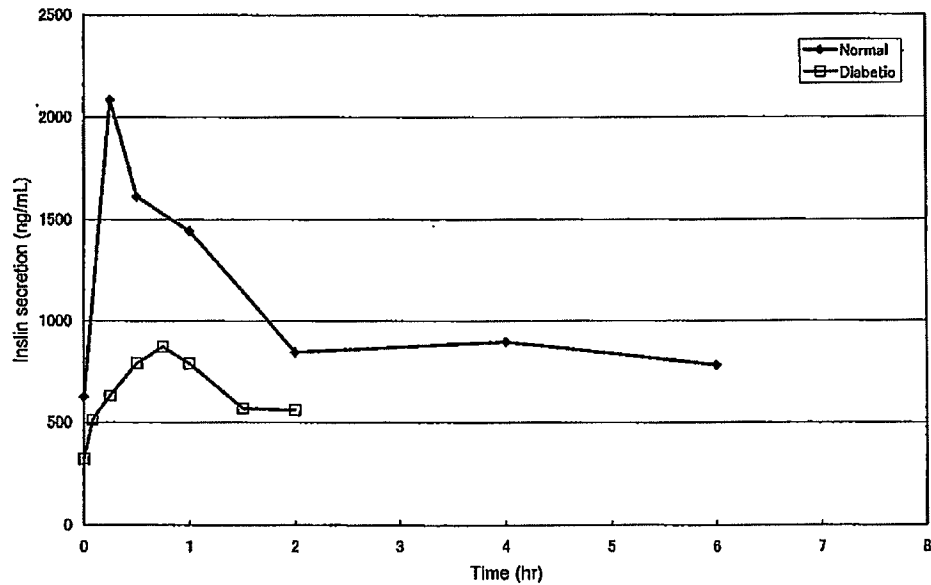
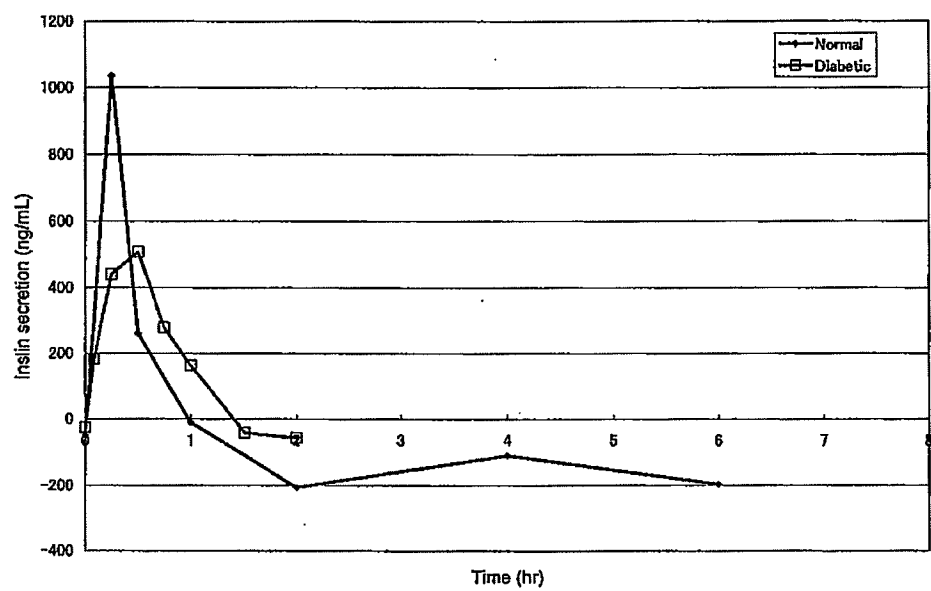


Figure B. Insulin secretion caused by administration of Mitiglinide



新薬紹介総説

新規速効型インスリン分泌促進薬ミチグリニドカルシウム水和物
(グルファスト®錠) の薬理学的特徴および臨床試験成績生島 一真¹⁾, 清野 雄治²⁾, 小嶋 正三¹⁾

要約: ミチグリニドカルシウム水和物 (以下, ミチグリニド, 商品名: グルファスト®) は, グリニド系の新規速効性・短時間作用型インスリン分泌促進薬である。ミチグリニドは, 膵β細胞の ATP 感受性 K^+ (K_{ATP}) チャネルを介し速効性かつ作用時間の短いインスリン分泌促進作用を示すことにより, 食後の血糖上昇を効果的に抑制するものと考えられている。 K_{ATP} チャネルを再構築した実験において, 本薬は, 心筋型の SUR2A または平滑筋型の SUR2B よりも膵β細胞型の SUR1 に対して強い親和性を示し, その作用選択性はスルホニル尿素 (SU) 薬のグリベンクラミドおよびグリメピリドに比較して極めて高かった。本薬のインスリン分泌促進作用は, *in vitro* および *in vivo* 共にナテグリニドに比較し強力であり, SU 薬に比較し速効性であった。また, 正常および糖尿病モデル動物において, 優れた血糖上昇抑制作用が認められた。国内の臨床試験においては, 良好な食後高血糖の改善効果を示し, 空腹時血糖値および HbA_{1c} 等の臨床評価項目を低下させた。副作用はプラセボと同等であり, 特に低血糖発現率もプラセボ群と差が認められなかった。以上, 基礎および臨床試験成績から, ミチグリニドは 2 型糖尿病患者の食後高血糖改善に高い有効性を有し, かつ安全性に優れた薬剤であると考えられた。

1. はじめに

インスリンは, 食間または夜間に少量が律動的に分泌される基礎分泌(1)と, 食事摂取により消化吸収されたグル

コースによって膵臓のβ細胞から放出される追加分泌(2)によって, グルコースを肝臓や筋・脂肪組織に取り込む。日本国内の糖尿病に罹患する患者の約 95% 以上を占める 2 型糖尿病は, インスリンの量的不足 (分泌不全) と末梢組織におけるインスリン作用の減弱 (抵抗性) の 2 つの要因が単独または相互に関連し発症すると考えられている (3, 4)。特に, 遺伝素因の影響が大きいと考えられている膵臓β細胞内の代謝障害は, グルコースが吸収されても十分なインスリン追加分泌が行えない原因となり, 食後の高血糖が生じる (5, 6)。また, 肥満, 過食, 運動不足やストレスといった望ましくない生活習慣がインスリンの標的臓器にインスリン抵抗性を生じさせる環境因子として働き, インスリン作用の減弱が持続的な高血糖を誘発する (7)。持続的な高血糖状態がもたらす糖毒性は膵β細胞のインスリン分泌障害やインスリン抵抗性のさらなる増悪をきたし, 高血糖自身が血糖値をさらに上昇させるという悪循環により糖尿病状態が加速される (4, 8)。

食後のインスリン追加分泌の欠如は 2 型糖尿病の発症初期に多く見られ, 境界型 (9) または impaired glucose tolerance (IGT) (10) とも呼ばれている。近年, このような症状を特徴とする軽症 2 型糖尿病の管理の重要性がクローズアップされており, その背景には膵臓β細胞機能保持の観点のみならず, 食後高血糖が心血管イベントの独立した危険因子として認識されるようになったことが挙げられる (11)。例えば, DECODE study (12), Funagata study (13) および Diabetes Intervention Study (DIS) (14) 等の大規模臨床試験において, 糖負荷後や食後の血糖値が高値であることが, 空腹時血糖値が高いことよりも総死亡や心血管死亡率の上昇を招くことが報告されている。このことから, 糖尿病治療の最大の目的である血管合併症進展の抑制に対して, 発症初期からの食後高血糖改善の必要性が求められている。

従来, インスリン分泌不全を主症状とする 2 型糖尿病の薬物治療は, 高血糖の程度や病態に応じてスルホニル尿素

キーワード: ミチグリニド, 2 型糖尿病,
スルホニル尿素受容体 (SUR),
インスリン, 食後高血糖

¹⁾ キッセイ薬品工業株式会社 開発研究部 薬理研究所
(〒399-8304 長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4365-1)

²⁾ キッセイ薬品工業株式会社 開発企画部 開発企画課
(〒112-0002 東京都文京区小石川 3-1-3)

原稿受領日: 2004 年 7 月 7 日, 編集委員会依頼総説

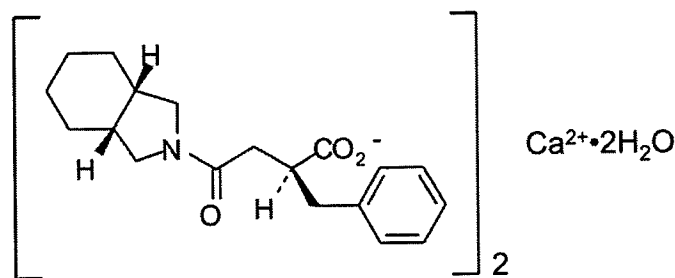


Fig. 1 Chemical structure of mitiglinide calcium hydrate

(SU) 薬が中心に使用されてきた。SU 薬は、強い血糖降下作用とその作用持続性から空腹時血糖値の改善効果が大きいものの、低血糖症状の発現や体重増加などの副作用が問題となる(15)。また、SU 薬の中にはグリベンクラミドの様に心筋および平滑筋に存在する SUR2A および SUR2B に対しても高い親和性を示すものも報告されており(16, 17)、虚血性心疾患等の心血管系への作用も危惧されている(18, 19)。さらに、長期の薬物治療により、次第に血糖降下作用が減弱する二次無効の発現も問題のひとつと考えられる(20)。

SU 薬は、膵臓の β 細胞に存在する SUR1 への結合を介して、インスリン分泌を促進する(21)。SUR1 は、内向き整流性 K^+ チャネルファミリーに属する Kir6.2 とヘテロ八量体の構造を持つ複合体を形成しており(22)、SU 薬がこの受容体に結合すると ATP 感受性 K^+ (K_{ATP}) チャネルの内向き整流性の K^+ 電流が抑制され、細胞膜の脱分極が生じる。続いて、電位依存性の Ca^{2+} チャネルが活性化され、 Ca^{2+} が細胞外から細胞内へ流入する(23)。この細胞内の Ca^{2+} 濃度上昇が、インスリン分泌顆粒の開口放出を惹起し、インスリンが分泌される(24)。

SU 骨格を持たないフェニルアラニン誘導体のナテグリニドは、食後の高血糖の改善を目指して最初に上市されたグリニド系速効型インスリン分泌促進薬である(25)。SU 薬と同様に K_{ATP} チャネルの SUR1 に結合してインスリン分泌を促進させるが(26)、SU 薬に比べて作用の発現が速く、また短時間で消失する(25)。適応は、HbA_{1c} 8% 未満の軽症の 2 型糖尿病患者であり、臨床においてその有効性が確認され、糖尿病治療に新しい選択肢をもたらした(27)。

ミチグリニドは、キッセイ薬品工業株式会社の中央研究所で合成された新しいグリニド系の経口血糖降下薬である。本薬は、SUR1 に対する親和性および膵臓 β 細胞に対する作用選択性が高く、速やかなインスリン分泌促進作用によ

り食後高血糖の改善作用を有し、更に低血糖リスクの低い薬物を目指して創製された(28)。本稿では、ミチグリニドの薬理学的特徴と臨床試験成績について概説する。

2. 薬理学的特徴

(1) 構造と活性

ミチグリニド (+)-monocalcium bis[(2S,3a,7a-cis)- α -benzylhexahydro- γ -oxo-2-isoindolinebutyrate] dihydrate (分子式: $C_{38}H_{48}CaN_2O_2 \cdot 2H_2O$, 分子量: 704.91) は、光学活性を示すベンジルコハク酸誘導体であり、その構造に SU 骨格を持たない新規骨格の化合物である (Fig. 1)。光学異性体の中では、S 体に最も強い活性があることが見出され、その後の物理的特性の改善により、カルシウム塩が選択された。

膵 β 細胞の K_{ATP} チャネルを構成する SUR1 は、3つの膜貫通ドメインとヌクレオチド結合領域を含む 2つの細胞内ドメインから構成されると考えられており(29)、トルブタミドを始めとする SU 薬の結合部位は細胞内側にあるとされる(30)。ミチグリニドは SU 骨格をその構造に有さないが、ハムスター膵 β 細胞由来 HIT-T15 細胞の膜面分を用いた受容体結合実験にて、放射性リガンドである [3H]-グリベンクラミドの結合を置換したことより、その結合部位は SU 薬結合部位であると考えられる(31)。また、比較薬物の SUR への結合能は、グリベンクラミド > ミチグリニド > ナテグリニドの順であった (Fig. 2)。さらに、同細胞を用いて K^+ イオンの流出 (efflux) 抑制効果について $^{86}Rb^+$ efflux を指標として検討したところ、ミチグリニド、グリベンクラミドおよびナテグリニドの効力順は受容体結合実験で得られた結果と一致した。またインスリン分泌を比較したところ、ミチグリニドのインスリン分泌促進作用の EC₅₀ 値は $2.0 \times 10^{-8} M$ であり、ナテグリニドに比べ約 100 倍強い効力がみられた (Fig. 3) (31)。Xenopus oocytes にラット SUR1 およびマウス Kir6.2 の共発現させ

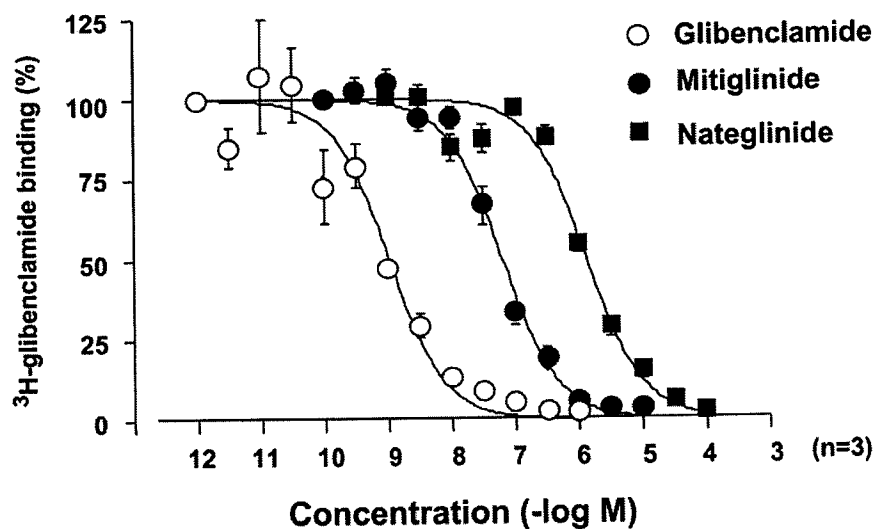


Fig. 2 Inhibition of ^3H -glibenclamide binding to the membrane of HIT-T15 cells following treatment with mitiglinide, nateglinide, and glibenclamide. Results are presented as a percentage of specific binding of ^3H -glibenclamide in the absence of other drugs. Each data is expressed as the mean \pm S.E.M. from 3 separate experiments.

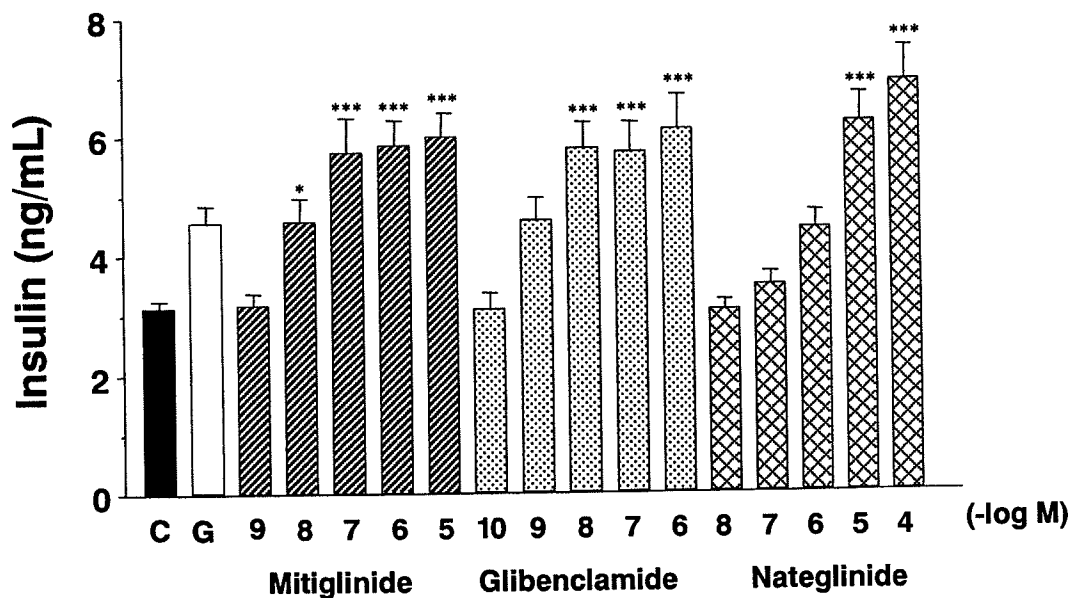


Fig. 3 Insulinotropic effect of mitiglinide, nateglinide, and glibenclamide on HIT-T15 cells. The IC_{50} value is 20 nM (mitiglinide), 1900 nM (nateglinide), and 1 nM (glibenclamide), respectively. C: control. G: 16.7 mM glucose-treated. Each data is expressed as the mean \pm S.E.M. from 5 separate experiments. * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, compared with the control by Dunnett's test.

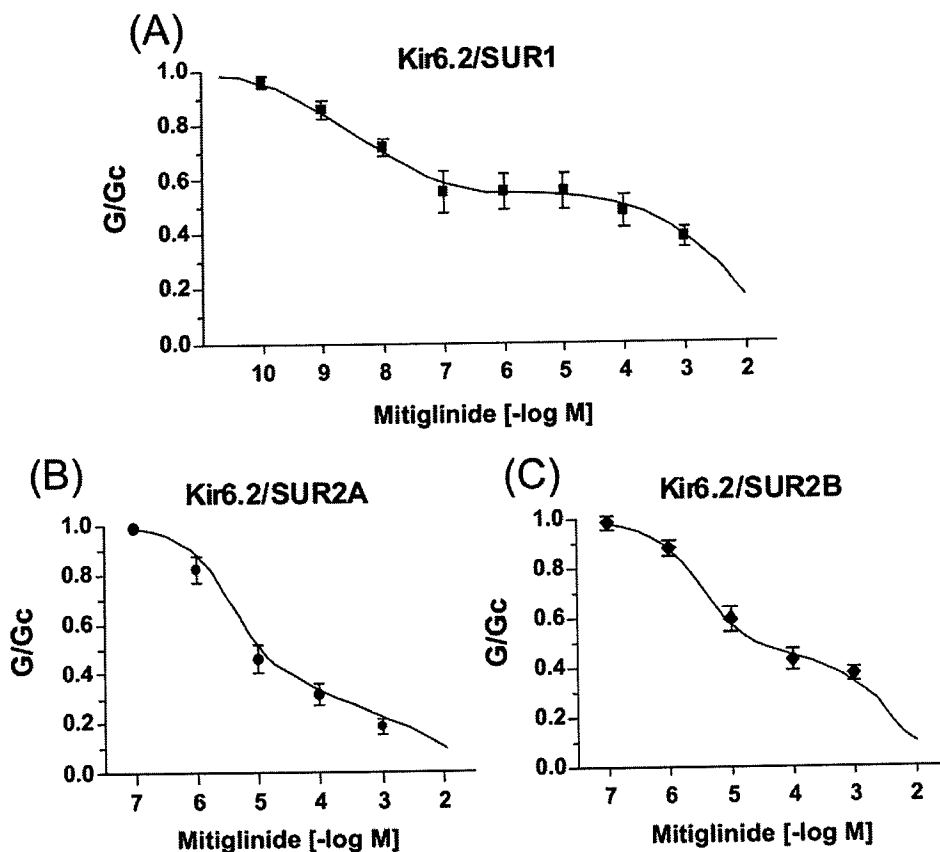


Fig. 4 Concentration-response relationships of mitiglinide for SUR1/Kir6.2 (A), SUR2A/Kir6.2 (B), and SUR2B/Kir6.2 (C) currents. The macroscopic conductance in the presence of mitiglinide (G) is expressed as a fraction of its mean amplitude in the absence of the drugs (G_c). Each data is expressed as the mean \pm S.E.M. from 5 separate experiments. Modified from ref.28.

K_{ATP} チャネルを再構築し、電気生理学的解析を行ったところ、ミチグリニドは K_{ATP} チャネル電流を高親和性 (IC_{50} 値: 3.8 nM) と低親和性 (IC_{50} 値: 4.1 mM) の2相性に抑制した (Fig. 4) (32)。ミチグリニドの、Kir6.2 のみに対する作用を解析可能な Kir6.2 の C 末端の 36 アミノ酸を切断した Kir6.2 Δ 36 (33) によるチャネル電流を抑制する濃度と K_{ATP} チャネル電流を低親和性に抑制する濃度がほぼ等しかったことから、ミチグリニドの高親和性結合部位は SUR1、低親和性結合部位は Kir6.2 と考えられている (32)。一方、ラット SUR2A またはマウス SUR2B をマウス Kir6.2 と共発現させた K_{ATP} チャネル電流に対しても2相性の抑制を示し (Fig. 4)、その高親和性部位の IC_{50} 値は、それぞれ 3.2 μ M および 4.6 μ M であり SUR1 に比し約 1000 倍高値であった (Table 1)。また、低親和性部位に対する IC_{50} 値は SUR1 と同等であった。この結果よ

り、ミチグリニドは膵 β 細胞に存在する K_{ATP} チャネル (SUR1/Kir6.2) の電流を、心筋 (SUR2A/Kir6.2) および平滑筋 (SUR2B/Kir6.2) に比し選択的に阻害することが示された。グリベンクラミドやグリメピリドは、非選択的な親和性を有するため (21)、これらの薬剤に比べミチグリニドの心血管系に与える影響は非常に少ないものと考えられた。また、イヌ気絶心筋モデルを用いた局所虚血再灌流後の心筋収縮力回復に対しても、ミチグリニドは影響を与えなかったことより、*in vivo* においてもミチグリニドの心臓に対する高い安全性が認められ、糖尿病治療を受ける患者に併発する虚血性心疾患に与える危険性は低いものと考えられた (34)。

2 型糖尿病患者では、グルコース静注後の第 1 相のインスリン分泌反応の欠如または減弱が特徴である (35)。ラット単離灌流膵を用い、*in vitro* でインスリン分泌を観察す

Table 1 Comparison of the IC_{50} for K_{ATP} channel inhibition by mitiglinide, glibenclamide, and glimepiride on cloned β -cell, cardiac muscle, and smooth muscle K_{ATP} channels. Modified from refs.17,28.

Drug	β -cell	Cardiac	Smooth muscle
	SUR1/Kir6.2	SUR2A/Kir6.2	SUR2B/Kir6.2
Mitiglinide	3.8	3200	4600
Glibenclamide	0.13	45	42
Glimepiride	3.0	5.4	7.3

ると、グルコース濃度に依存して2相性のインスリン分泌が引き起こされる。食後および空腹時を再現した状態で薬物を灌流させると、グリベンクラミドは第2相のインスリン分泌を促進させたのみであるのに対し、ミチグリニドは第1相および第2相のインスリン分泌を共に促進させた。また、灌流液中からミチグリニドを除いた後のインスリン分泌は速やかに元のレベルに回復したのに対し、グリベンクラミドの第2相のインスリン分泌は持続的であった(36)。以上の成績より、ミチグリニドによるインスリン分泌パターンはグリベンクラミドに比し、生理的な刺激因子であるグルコースの刺激により近いと考えられた。

(2) 正常および糖尿病動物における血糖降下およびインスリン分泌促進作用

正常ラットにスクロース負荷試験を実施し、ミチグリニドまたはグリベンクラミドを経口投与後の経時的な血糖値およびインスリン濃度推移を比較した(Fig. 5,6)。ミチグリニド(0.3および1.0 mg/kg)は経口投与により負荷後の血糖上昇を投与後15分から抑制し、その作用は0.3 mg/kgでは投与後1時間、1.0 mg/kgでは投与後2時間まで持続した。グリベンクラミド(1.0および3.0 mg/kg)は、負荷後1時間までの血糖上昇には作用を示さず、3.0 mg/kgでは投与後2時間より血糖値を降下させ、その作用は6時間まで持続した。ミチグリニド投与後の血漿中インスリン濃度は投与後15分に有意な上昇を示した。グリベンクラミドは、投与後1時間からインスリン上昇傾向を示し、その作用は6時間まで持続した(37)。

続いて、正常イヌを用いてミチグリニドおよびグリメピリドの薬効を比較した。ミチグリニド(0.15および0.3 mg/kg)は単独経口投与後15分から血糖降下作用を示し、その作用は投与後1時間まで持続した(Fig. 7)。グリメピリド(0.03および0.06 mg/kg)を単独経口投与した場合、投与後1時間より明らかな血糖降下作用を示し、その作用は8時間まで持続した。血漿中インスリン濃度は、ミ

チグリニド投与後15分で有意な最大上昇を示し、1時間後には元のレベルに回復した(Fig. 8)。グリメピリドは投与後1時間で有意な最大上昇を示したが、その程度はミチグリニドより小さいものであった(Fig. 8)(38)。

ストレプトゾトシン(STZ)を投与して作製した軽症糖尿病モデルラットを用いて、反復投与による血糖降下作用の推移をグリベンクラミドと比較した。グリベンクラミド(1.0および3.0 mg/kg×2/日、4週間)の血糖降下作用(投与後5時間までの血糖AUCで評価)は、反復投与開始後経時的に低下したが、ミチグリニド(1.0 mg/kg×2/日、4週間)は、反復投与期間を通して有意な血糖降下作用を示した。以上の成績は、ミチグリニドがSU薬に比較し速効性・短時間作用型のインスリン分泌作用を有し、食後の血糖上昇を効果的に抑制すること、ならびにミチグリニドの低血糖症状発現のリスクはSU薬に比較し低い可能性を示す。さらに、薬物の反復投与による血糖降下作用の減弱は、SU薬に比べて起きにくいことが示唆された(37)。

続いて、ニコチンアミドとSTZを投与して軽度糖尿病モデルラットを作製し、類薬の速効性インスリン分泌促進薬であるナテグリニドとグルコース負荷後の血糖値およびインスリン分泌能を比較した。ミチグリニド(1.0 mg/kg)は経口投与後30分から有意な血糖上昇抑制作用を示し、その作用は投与後1.5時間まで持続した(Fig. 9)。ナテグリニド(50 mg/kg)も経口投与後30分から有意な血糖上昇抑制作用を同様に示し、その作用は投与後1時間まで持続した。血漿中インスリンの濃度は、ミチグリニドで投与後15分から30分まで対照群に対して有意に上昇し、ナテグリニドでは投与後15分で有意に上昇した(Fig. 9)。各測定時点における血漿中インスリン濃度はミチグリニドの方が高値を示した。また、投与後15分までのインスリン濃度上昇速度をインスリンAUCより算出すると、ミチグリニドは対照群に対してインスリン速度を上昇させ、その程度はナテグリニドより大きかった(39)。

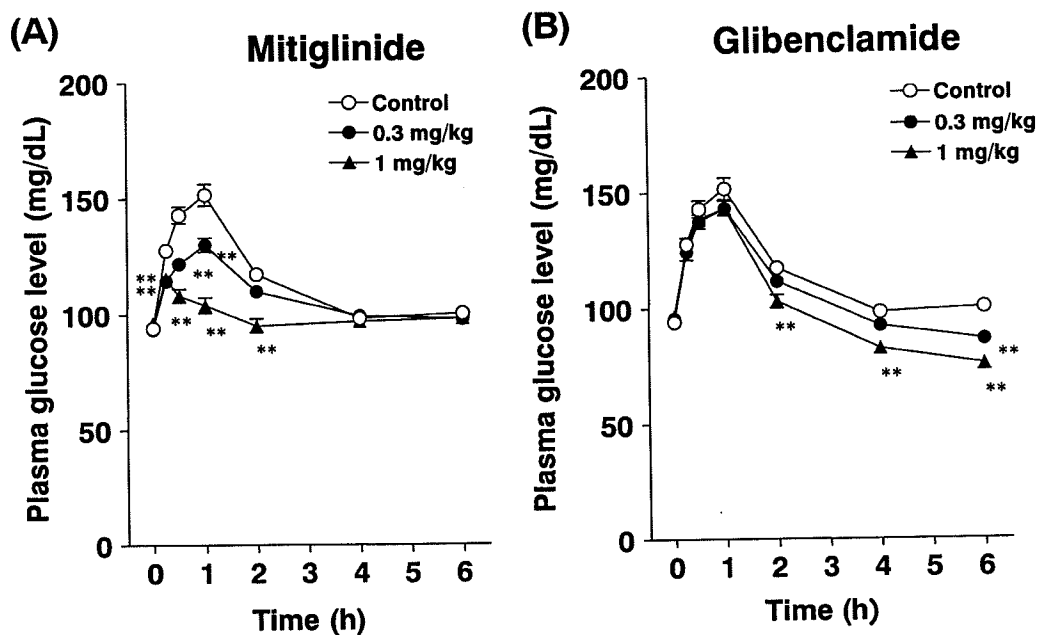


Fig. 5 Effects of mitiglinide (A) and glibenclamide (B) on plasma glucose levels in normal fasting rats after a sucrose load. Each data is expressed as the mean \pm S.E.M. from 15-16 rats. $**P < 0.01$, compared with the control by Dunnett's test.

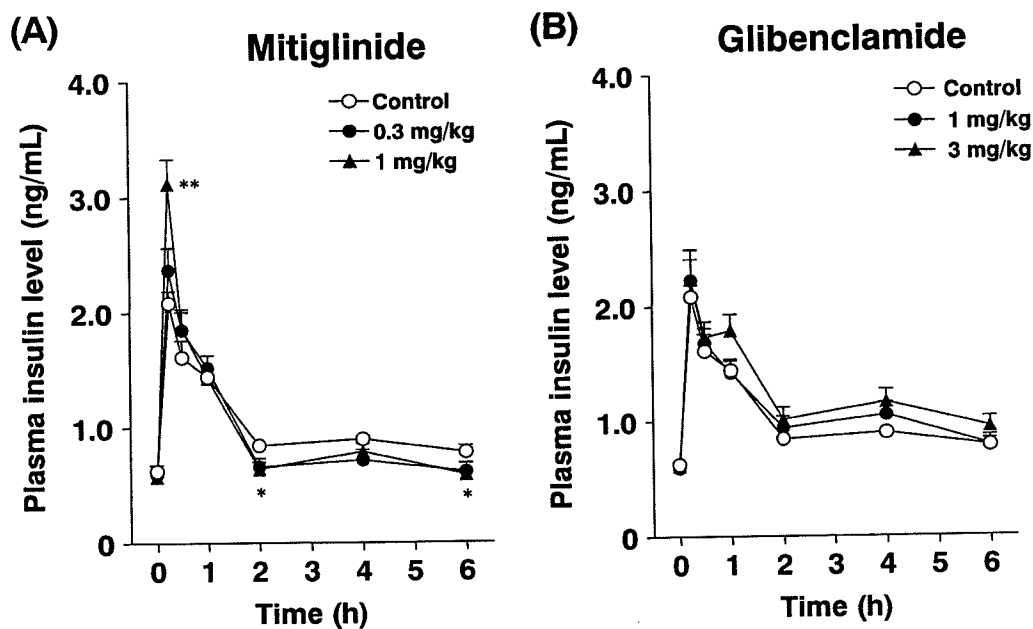


Fig. 6 Insulinotropic effects of mitiglinide (A) and glibenclamide (B) in normal fasting rats after a sucrose load. Each data is expressed as the mean \pm S.E.M. from 15-16 rats. $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, compared with the control by Dunnett's test.

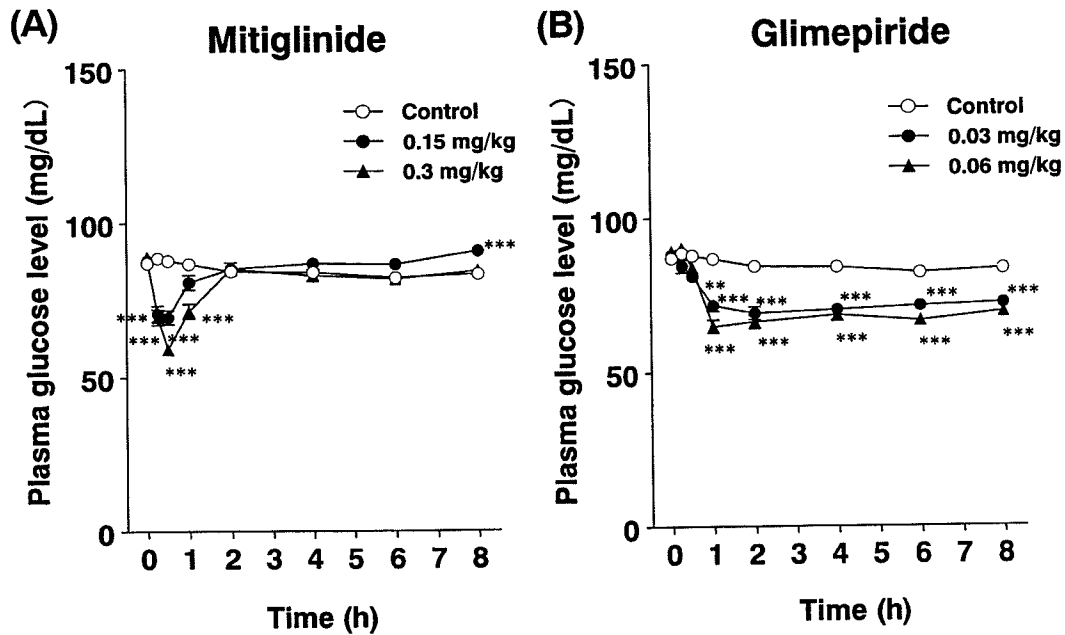


Fig. 7 Effects of mitiglinide (A) and glimepiride (B) on plasma glucose levels in normal fasting dogs. Each data is expressed as the mean \pm S.E.M. from 14-15 dogs. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, compared with the control by multiple comparisons for each time period.

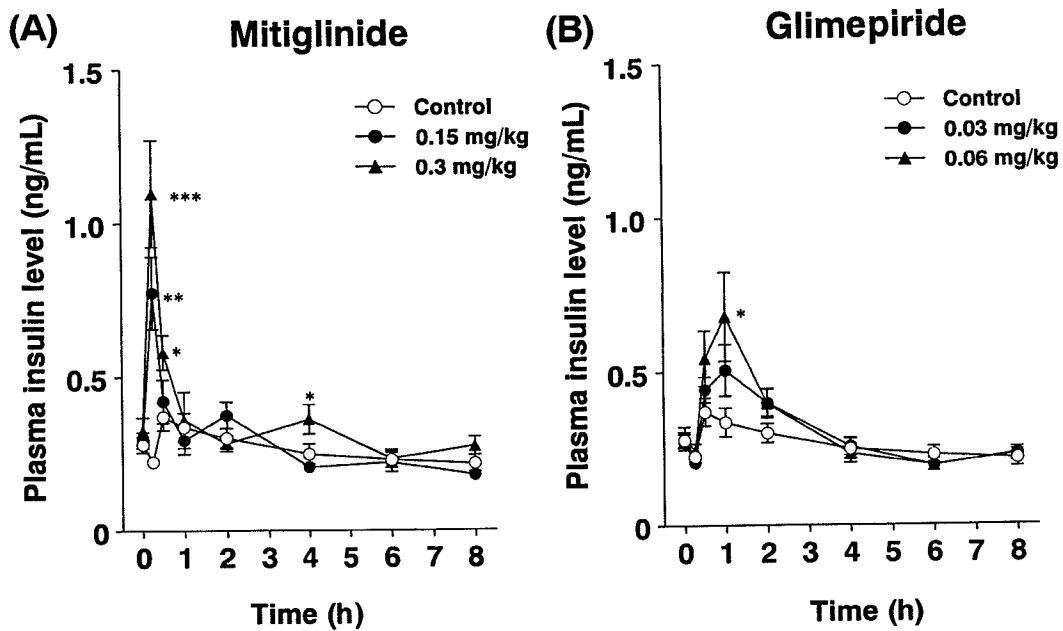


Fig. 8 Insulinotropic effects of mitiglinide (A) and glimepiride (B) in normal fasting dogs. Each data is expressed as the mean \pm S.E.M. from 14-15 dogs. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, compared with the control by multiple comparisons for each time period.

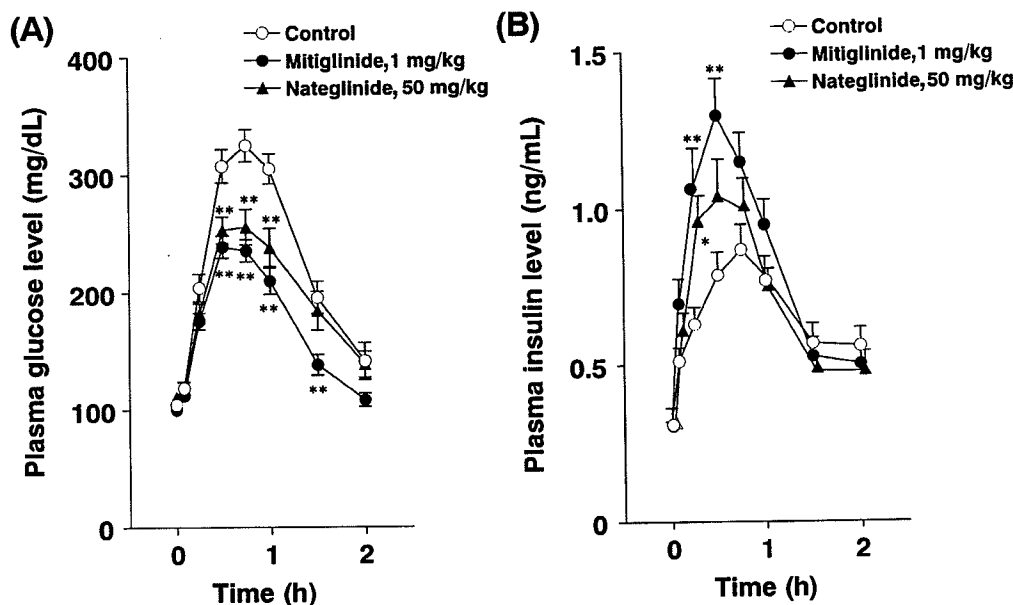


Fig. 9 Effects of mitiglinide and nateglinide on plasma glucose levels (A) and insulin levels (B) in diabetic rats after a sucrose load. Each data is expressed as the mean \pm S.E.M. from 14-18 rats. * P < 0.05, ** P < 0.01, compared with the control by Dunnett's test.

(3) まとめ

ミチグリニドは膵 β 細胞のSUR1を介したインスリン分泌促進作用を示した。また、その作用は選択的であり、心筋および平滑筋に存在するSUR2AおよびSUR2Bへの結合は非常に低かった。SU薬であるグリベンクラミドやグリメピリドと比較し、速効性・短時間作用型のインスリン分泌促進作用により、糖負荷後の血糖上昇を効果的に抑制し、かつ低血糖症状発現のリスクはSU薬に比較し低いものと考えられた。

ミチグリニドはナテグリニドと同様に速効性のインスリン分泌促進作用を示し、糖尿病モデルラットにおける血糖上昇を抑制した。また、*in vivo*および*in vitro*のナテグリニドとの比較試験の成績から、ミチグリニドはナテグリニドに比較し強い効力を有する速効性インスリン分泌促進薬であると考えられた。

3. 臨床試験成績

ミチグリニドの臨床試験成績について、用量反応性試験と長期連投試験の成績から有効性と安全性について紹介する。

(1) 有効性

ミチグリニドの2型糖尿病患者を対象とした単独療法に

おける用量反応性試験として、食事・運動療法では十分な血糖コントロールが得られない190例の2型糖尿病患者(開始時HbA_{1c}8.03%)に対し、1回5mg, 10mgおよび20mgの3用量に加えプラセボを毎食直前(5分以内)、12週間経口投与し、二重盲検群間比較試験により臨床推奨用量の検討が行われた(40)。

主要評価項目としては、最終評価時(投与8週後以降の最終評価時)のHbA_{1c}変化量を指標とし、副次的評価項目はHbA_{1c}の改善率(投与前値より0.5%以上低下した症例の割合)、FPG(空腹時血糖値)、1,5-AG(1,5-アンヒドログルシトール)、GA(グリコアルブミン)を用いた。その結果、有効性の主要評価項目であるHbA_{1c}変化量は、プラセボ群で0.49%上昇、5mg群で0.22%、10mg群で0.35%、20mg群で0.38%低下し、プラセボ群に対して5mg以上の用量で有意に改善した。また、その効果は10mg以上の用量でほぼ同等であった。4週毎のHbA_{1c}の経時的推移では、10mg群で投与8週以降から、20mg群では投与4週以降からHbA_{1c}の有意な低下が認められた。HbA_{1c}の改善率では、プラセボ群、5、10および20mg群でそれぞれ20.0、38.6、55.6、53.5%であり、プラセボ群に比較して10mg以上の用量で有意に改善率を高めた。空腹時血糖値の変化量は、プラセボ群に比し改善傾向を認

めたものの、有意差は認めなかった。1,5-AG の変化量は、プラセボ群に比較して 5 mg 以上の用量で有意に上昇した。HbA_{1c} より短期間で変化が観察される GA の変化量も、プラセボ群に比較して 5 mg 以上の用量で有意に低下した。これらの成績から、本薬の臨床推奨用量としては 1 回 10 mg (30 mg/日) が妥当であると判断された。

長期投与試験では、食事・運動療法では十分な血糖コントロールが得られない 357 例の 2 型糖尿病患者 (開始時 HbA_{1c} 8.02%) を対象とし、1 回 10 mg (効果不十分な場合は 1 回 20 mg への増量、副作用が認められた場合は 1 回 5 mg への減量は可能) を毎食直前 (5 分以内) に 52 週間経口投与した時の安全性および有効性が検討された (41)。

有効性の主要評価項目は HbA_{1c}、副次的評価項目としては FPG とした。HbA_{1c} の変化量は、投与後 4 週以降は投与開始時に比較して有意に低下し、投与後 12 週以降では 0.50% 以上の低下が認められ、52 週時 (0.58% の低下) まで持続的かつ安定した血糖コントロールが認められた。また、空腹時血糖値も投与後 4 週以降 52 週まで 10~26 mg/dL の低下が認められ、いずれの評価時期においても投与開始時に比較して有意な低下が認められた。1 回 10 mg の投与で十分な血糖コントロールが得られず、投与後 16 週時に 1 回 20 mg へ増量された症例の HbA_{1c} 値は、増量前と比較して全時点で低値を示し、増量 12 週間後の HbA_{1c} は増量前値より 0.58% 低下した。よって、1 回 10 mg で効果不十分な症例においては、1 回 20 mg (60 mg/日) に増量することでより効果が期待できる可能性も示唆された。

(2) 安全性

用量反応性試験における各投与量群の副作用発現率は、プラセボ群が 21.7%、5 mg 群が 20.0%、10 mg 群が 15.2%、20 mg 群が 22.9% であり、低血糖症状の発現率は、プラセボ群が 6.5%、5 mg 群が 6.7%、10 mg 群が 2.2%、20 mg 群が 6.3% であった。因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動発現率は、プラセボ群が 32.6%、5 mg 群が 26.7%、10 mg 群が 23.9%、20 mg 群が 35.7% であった。4 群間の発現率に有意差は認められず、用量相関性も認められなかった。また、長期投与試験における低血糖症状の発現率は 10.7% であり、中止例が 1 例 (ぼろとした感じ) にみられたが、その他の症例については、無処置または食事摂取等の処置により、投与継続が可能であった。程度別内訳では「高度」とされた症例はなく、ほとんどが「軽度」であった。副作用発現率は 27.5%、因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動発現率は 22.0% であり、投与期間の延長にともなって副作用の発現率が大きく増加する傾向も認められず、長期投与に伴う遅発性の特異な有害事象の発現も認められなかった。以上より、本薬を 52 週間長期使用しても臨床上市上危険すべき問題は認められず、

長期に亘って安全に使用できる薬剤であることが確認された。

(3) まとめ

ミチグリニドの臨床試験における良好な HbA_{1c} および空腹時血糖値の改善効果から、2 型糖尿病患者の治療薬として長期に亘って有効かつ安全に使用できる薬剤であることが明らかとなった。本剤の特長として、速効・短時間型のインスリン分泌促進作用を示すことから、食後の高血糖管理に有用な薬剤として期待される。

4. おわりに

食後高血糖を改善させ、かつ低血糖症状の発現が低い新規な化合物の創製を行い、ミチグリニドが選定された。その後の基礎および臨床試験において良好な食後血糖推移の改善効果が得られ、ミチグリニドは速効性インスリン分泌促進薬として 2004 年 1 月に承認を得た。

食直後のインスリン分泌反応の低下や遅延による食後高血糖は、2 型糖尿病発症初期に見られる症状であり、虚血性心疾患や脳血管障害等の大血管障害のリスクファクターであることが近年の大規模臨床試験より明らかにされている。今後、国内の糖尿病患者の増加に伴い、本薬がより多くの治療現場に貢献できるものと期待され、またそれと同時に糖尿病治療における食後高血糖の病態生理の理解がより一層進むことが望まれる。

文 献

- 1) Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest.* 1988;81:442-448.
- 2) Schuit FC, Huypens P, Heimberg H, Pipeleers DG. Glucose sensing in pancreatic β -cells. *Diabetes.* 2001;50:1-11.
- 3) Gerich JE. Is reduced first-phase insulin release the earliest detectable abnormality in individuals destined to develop Type 2 diabetes? *Diabetes.* 2002;51 Suppl 1:S117-S121.
- 4) LeRoith D. β -cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: Role of metabolic and genetic abnormalities. *Am J Med.* 2002;113 Suppl 6A: 3S-11S.
- 5) Del Prato S. Loss of early insulin secretion leads to postprandial hyperglycemia. *Diabetologia.* 2003;46 Suppl 1:M2-M8.
- 6) Kawamori R. Diabetes trends in Japan. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18 Suppl 3:S9-S13.
- 7) Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001;414:782-787.
- 8) Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction?

- tion? *Diabetes*. 2003;52:1-8
- 9) 葛谷 健, 中川昌一, 佐藤 謙, 金澤康徳, 岩本安彦, 小林 正, 他. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病*. 1999;42:385-404.
 - 10) World Health organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. In "Report of a WHO Consultation", World Health Organization, Geneva, 1999, p. 1-59.
 - 11) Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetologia*. 2003;46 Suppl 1:M9-M16.
 - 12) The DECODE study group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes epidemiology collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe*. *Lancet*. 1999;354:617-621.
 - 13) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 1999;22:920-924.
 - 14) Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*. 1996;39:1577-1583.
 - 15) Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17:467-473.
 - 16) Gribble FM, Tucker SJ, Seino S, Ashcroft FM. Tissue specificity of sulfonylureas. *Diabetes*. 1998;47:1412-1418.
 - 17) Dörschner H, Brekardin E, Uhde I, Schwanstecher C, Schwanstecher M. Stoichiometry of sulfonylurea-induced ATP-sensitive potassium channel closure. *Mol Pharmacol*. 1999;56:1060-1066.
 - 18) Cleveland JC, Meldrum DR, Cain BS, Banerjee A, Harken AH. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. *Circulation*. 1997;96:29-32.
 - 19) Legtenberg RJ, Houston RJF, Oeseburg B, Smits P. Effects of sulfonylurea derivatives on ischemia-induced loss of function in the isolated rat heart. *Eur J Pharmacol*. 2001;419:85-92.
 - 20) Taverna MJ, Pacher N, Bruzzo F, Slama G, Selam JL. Beta-cell function evaluated by HOMA as a predictor of secondary failure in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2001;18:584-588.
 - 21) Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes*. 2002;51 Suppl 3:S368-S376.
 - 22) Inagaki N, Gonoi T, Clement JP, Wang CZ, Aguilar-Bryan L, Bryan J, et al. A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP sensitive K⁺ channels. *Neuron*. 1996;16:1011-1017.
 - 23) Ashcroft FM, Rorsman P. Electrophysiology of the pancreatic β -cell. *Prog Biophys Mol Biol*. 1989;54:87-143.
 - 24) Gerber SH, Sudhof TC. Molecular determinants of regulated exocytosis. *Diabetes*. 2002;51 Suppl 1:S3-S11.
 - 25) Ikenoue T, Akiyoshi M, Fujitani S, Okazaki K, Kondo N, Maki T. Hypoglycaemic and insulinotropic effects of a novel oral antidiabetic agents, (-)-N-(trans-4-isopropylcyclo-hexane-carbonyl)-D-phenylalanine (A-4166). *Br J Pharmacol*. 1997;120:137-145.
 - 26) Chachin M, Yamada M, Fujita A, Matsuoka T, Matsushita K, Kurachi Y. Nateglinide, a D-phenylalanine derivative lacking either a sulfonylurea or benzamido moiety, specifically inhibits pancreatic β -cell-type K_{ATP} channels. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304:1025-1032.
 - 27) Standl E, Föchtenbusch M. The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early-phase insulin secretion agent in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003;46 Suppl1:M30-M36.
 - 28) Ohnata H, Koizumi T, Tsutsumi N, Kobayashi M, Inoue S, Sato F. Novel rapid- and short-acting hypoglycemic agent, a calcium (2s)-2-benzyl-3-(cis-hexahydro-2-isoindolyl-carbonyl) propionate (KAD-1229) that acts on the sulfonylurea receptor: comparison of effects between KAD-1229 and gliclazide. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;269:489-495.
 - 29) Miki T, Nagashima K, Seino S. The structure and function of the ATP-sensitive K⁺ channel in insulin-secreting pancreatic β -cell. *J Mol Endocrinol*. 1999;22:113-123.
 - 30) Ashfield R, Gribble FM, Ashcroft SJH, Ashcroft FM. Identification of the high-affinity tolbutamide site on the SUR1 subunit of the KATP channel. *Diabetes*. 1999;48:1341-1347.
 - 31) Ichikawa K, Yamato T, Tsuji A, Ojima K, Kusama H, Kojima M. Study of the insulinotropic effect of the novel antihypoglycemic agent KAD-1229 using HIT T15 cells, a hamster's insulinoma cell line. *Arzneimittelforschung*. 2002;52:605-609.
 - 32) Reimann F, Proks P, Ashcroft FM. Effects of mitiglinide (S 21403) on Kir6.2/SUR1, Kir6.2/SUR2A and Kir6.2/SUR2B types of ATP-sensitive potassium channel. *Br J Pharmacol*. 2001;132:1542-1548.
 - 33) Tucker SJ, Gribble FM, Zhao C, Trapp S, Ashcroft FM. Truncation of Kir6.2 produces ATP-sensitive K⁺ channels in the absence of the sulfonylurea receptor. *Nature*. 1997;387:179-183.
 - 34) Ichikawa K, Maruyama K, Murakami M, Tsuji A, Yamato T, Kusama H, et al. Absence of exacerbation of myocardial stunning in anesthetized dogs treated with KAD-1229, novel hypoglycemic agent. *Eur J Pharmacol*. 2001;431:331-338.
 - 35) Gerich JE. Is reduced first-phase insulin release the earliest detectable abnormality in individuals destined to develop type 2 diabetes? *Diabetes*. 2002;51 Suppl 1:S117-S121.
 - 36) Gregorio F, Ambrosi F, Boemi M, Carle F, Filipponi P. Effects of S21403 on hormone secretion from isolated rat pancreas at different glucose con-

- centrations. *Eur J Pharmacol.* 2002;456:141-147.
- 37) 生島一真, 市川 潔, 藤森芳和, 青柳郁美, 大和徳久, 辻 厚年, 他. 新規血糖降下剤 Mitiglinide Calcium Dihydrate (KAD-1229) の血糖降下作用における特徴—スルフォニルウレア剤 Glibenclamide との比較—, 薬理と治療. 2004;32:65-72.
- 38) 生島一真, 長澤達也, 大月正直, 奥原裕次, 小林麻衣子, 田村 啓, 他. 新規食後血糖改善剤 Mitiglinide Calcium Dihydrate (KAD-1229) の速効性インスリン分泌促進作用—スルホニル尿素薬 Glimepiride との比較—, 薬理と治療. 2004;32:161-167.
- 39) 生島一真, 市川 潔, 藤森芳和, 青柳郁美, 大和徳久, 辻 厚年, 他. 新規食後血糖改善剤 Mitiglinide Calcium Dihydrate (KAD-1229) の速効性インスリン分泌促進作用—食後血糖推移改善薬 Nateglinide との比較—, 薬理と治療. 2004;32:73-80.
- 40) 宮口修一, 清野弘明, 田中俊一, 折笠秀樹, 菊池方利, 赤沼安夫. 速効性インスリン分泌促進薬ミチグリニドの2型糖尿病患者に対する用量反応性試験. 糖尿病. 2004;47 Suppl 1:S160.
- 41) 石原由美子, 田中俊一, 折笠秀樹, 菊池方利, 赤沼安夫. 速効性インスリン分泌促進薬ミチグリニドの2型糖尿病患者に対する52週間長期投与試験. 糖尿病. 2004;47 Suppl 1:S161.

Abstract—Pharmacological and clinical profile of mitiglinide calcium hydrate (Glufast®), a new insulinotropic agent with rapid onset. Kazuma OJIMA¹⁾, Yuji KIYONO²⁾, and Masami KOJIMA¹⁾ (¹⁾Pharmacology Research Laboratory R&D, Kissei Pharmaceutical Co., Ltd., 4365-1 Kashiwabara, Hotaka, Minami-azumi, Nagano 399-8304, Japan, and ²⁾Clinical Development Management, Kissei Pharmaceutical Co., Ltd., 3-1-3 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan)

Folia Pharmacol. Jpn. (Nippon Yakurigaku Zasshi) **124**, 245~255 (2004)

Mitiglinide calcium hydrate (mitiglinide, Glufast®) is a new insulinotropic agent of the glinide class with rapid onset. Mitiglinide is thought to stimulate insulin secretion by closing the ATP-sensitive K⁺ (K_{ATP}) channels in pancreatic β -cells, and its early insulin release and short duration of action would be effective in improving postprandial hyperglycemia. In studies of various cloned K_{ATP} channels, mitiglinide shows a higher selectivity for the β -cell type of SUR1/Kir6.2 than the cardiac and smooth muscle types of K_{ATP} channels in comparison with glibenclamide and glimepiride. In vitro and in vivo studies demonstrated the insulinotropic effect of mitiglinide is more potent than that of nateglinide, and mitiglinide surpassed in controlling postprandial hyperglycemia in normal and diabetic animals. In clinical trials, treatment with mitiglinide provided lasting improvement of postprandial hyperglycemia in Type 2 diabetic patients and decreased the fasting plasma glucose levels and HbA_{1c} values. The incidence of adverse events related to mitiglinide were nearly equivalent to placebo; in particular there was no difference with the frequency of hypoglycemia. The results from these studies indicated that mitiglinide could be expected to possess good therapeutic features of being effective in reducing postprandial glucose excursions in the early stage of Type 2 diabetes and less incidence of events suggestive of hypoglycemia.

Keywords: mitiglinide; Type 2 diabetes; insulin; sulfonylurea receptor (SUR); postprandial hyperglycemia.

著者プロフィール

生島 一真 (おじま かずま) キッセイ薬品工業株式会社 開発研究部, 薬理研究所, 副主任研究員, 薬学博士.

◇1992年富山医科薬科大学薬学部卒業, '94年富山医科薬科大学大学院薬学研究科博士前期課程修了, '97年富山医科薬科大学大学院薬学研究科博士後期課程修了, 同年4月キッセイ薬品工業株式会社入社. ◇研究テーマ: 糖尿病治療薬.

清野 雄治 (きよの ゆうじ) キッセイ薬品工業株式会社 開発本部, 開発企画部, 開発企画課, 課長.

◇1986年信州大学理学部生物学科卒業, 同年4月キッセイ薬品工業株式会社入社.

小嶋 正三 (こじま まさみ) キッセイ薬品工業株式会社 開発研究部, 薬理研究所, 所長, 工学博士.

◇1978年山梨大学大学院工学研究科博士前期課程修了, '94年信州大学大学院工学系研究科博士後期課程修了, 1978年4月キッセイ薬品工業株式会社入社.